

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 4 月 24 日 (24.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/032968 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/122, 31/085, A61P 39/06, 43/00 (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒530-8288 大阪府 大阪市 北区中之島 3 丁目 2 番 4 号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/10641
- (22) 国際出願日: 2002 年 10 月 15 日 (15.10.2002) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤井 健志 (FUJII, Kenji) [JP/JP]; 〒651-1202 兵庫県 神戸市 北区 花山中尾台 2 丁目 5-1 1 Hyogo (JP). 川辺 泰三 (KAWABE, Taizo) [JP/JP]; 〒672-8044 兵庫県 姫路市 飾磨区 下野田 1 丁目 7-2 0 3 Hyogo (JP). 細江 和典 (HOSOE, Kazunori) [JP/JP]; 〒676-0025 兵庫県 高砂市 西畑 3 丁目 8-1 7 Hyogo (JP). 日高 隆義 (HIDAKA, Takayoshi) [JP/JP]; 〒655-0006 兵庫県 神戸市 垂水区 本多聞 2 丁目 2 1-8 Hyogo (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2001-314932
2001 年 10 月 12 日 (12.10.2001) JP

[続葉有]

(54) Title: COMPOSITIONS FOR LESSENING OXIDATIVE STRESS

(54) 発明の名称: 酸化ストレス低減作用組成物

(57) Abstract: It is intended to provide compositions whereby oxidative stress caused by active oxygen species, free radicals, etc. *in vivo* can be lessened to thereby prevent the outbreak or worsening of diseases and yet a high safety can be achieved. It is observed that, by using compositions containing oxidation-type coenzyme Q and/or reduction-type coenzyme Q, urinary 8-hydroxydeoxyguanosine level is lowered in normal and diabetic animals. Also, it is histopathologically confirmed that tissue denaturation caused by oxidative stress can be prevented thereby in diabetic rats. Thus, it is found out that oxidative stress *in vivo* can be lessened. That is to say, oxidative stress *in vivo* can be lessened by using compositions containing coenzyme Q as the active ingredient.

(57) 要約:

本発明は、生体内における、活性酸素種あるいはフリーラジカル等による酸化ストレスを低減することにより、疾患の発生あるいは増悪を予防する事ができ、しかも安全性の高い抗酸化組成物を提供する。

酸化型補酵素Qおよび／または還元型補酵素Qを含有する組成物を用いることにより、正常および糖尿病動物において尿中の8ハイドロキシデオキシグアニン量が減少し、糖尿病ラット臓器の病理組織学的検索において酸化ストレスによる組織変性も防げることを共に確認し、体内の酸化ストレスが低減できることを見いだした。

本発明に従えば、補酵素Qを有効成分とする組成物を用いて、生体内酸化ストレスを低減することができる。



(74) 代理人: 安富 康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.); 〒
532-0011 大阪府 大阪市 淀川区 西中島 5 丁目 4 番
20号 中央ビル Osaka (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, IN, JP, KR, US.

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SK, TR).

明細書

酸化ストレス低減作用組成物

技術分野

- 5 本発明は、生体内の酸化ストレスを低減できる抗酸化組成物に関する。

背景技術

- 生体内の酸化ストレス、即ち、活性酸素種（ヒドロキシラジカル、アルコキシラジカル、ヒドロペルオキシラジカル、ペリオキシラジカル、鉄-酸素錯体、スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロペルオキシド、一重項酸素、オゾン）あるいはフリーラジカル（脂質ラジカルなど）などによる疾患への悪影響が、近年、明らかにってきている。最もよく知られているものとして、動脈硬化に対する血漿中低密度リポ蛋白質（LDL）の酸化起因説がある。これは、酸化LDL、即ち、酸化ストレスにより脂質酸化を受けたLDLが、マクロファージの泡沫化
- 10 を引き起こし、動脈硬化の引き金になるという説であるが、多くの研究者により肯定的な報告がなされている。動脈硬化については、抗酸化活性を示すコレステロール低下薬であるプロブコールが有効性を示していることも、この説を強く支持している。また、動脈硬化以外にも、発ガン、脳虚血、肝障害などに対する酸化ストレスの影響が知られており、更には、糖尿病、神経疾患、腎臓病、肝硬変、
- 15 関節炎、未熟児網膜症、眼球ぶどう膜炎、網膜鉄錆症、老人性白内障、放射線治療時の副作用的障害、アスベスト症、喫煙性気管支損傷、制癌剤副作用障害、脳浮腫、肺浮腫、足浮腫、脳梗塞、溶血性貧血、早老症、癲癇、アルツハイマー病、ダウン症候群、パーキンソン病、ベーチェット病、クローン病、川崎病、ウェーバー・クリスチャン病、膠原病、進行性全身性硬化症、ヘルペス性皮膚炎、免疫
- 25 不全症候群など多くの疾患に対する関連が報告されている。もともと、酸化ストレスとなる活性酸素種は、生体防御の面から考えれば必要不可欠な物質であったが、食生活の変化に伴う生体内抗酸化物質の減少、あるいはフリーラジカルの発生源となり易い脂質量の増加などにより過剰な酸化ストレスが生体内に存在することが多くなった。多くの研究により、この酸化ストレスが多くの疾患の引き金

- あるいは増悪因子として働いていることは、ほぼ間違いないと考えられている。
- このような疾患に対して、酸化ストレスを解消する能力があると考えられている
- 抗酸化剤（ラジカル捕捉剤）の有用性は古くから検討されてきており、ラジカル
- 消去能を示す抗炎症剤が開発されてきている。また、近年、抗酸化作用を示す新
- 5 規物質（ラジカット）が医薬品として認められたように、酸化ストレスを低減す
- ることの有用性は明らかであるといえる。しかし、これらの物質は医薬品である
- ため、誰でもが使えるというわけではない。容易に使用できる物質として、サプ
- リメントなどに用いられている抗酸化物質などがある。即ち、ビタミンE、ビタ
- ミンC、コルチゾール、 β -カロチン、ビタミンA、BHA（2, 6-ジ-tert-
- 10 ブチル-4-メトキシフェノール）、BHT（2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メ
- チルフェノール）、7, 8-ベンゾフラボン、銅、3, 5-ジイソプロピルサリ
- シレート等であるが、その有用性は未だ明確なものではない。逆に、これらの抗
- 酸化物質の有効性を高める事を目的として大量投与が行われた場合には、副作用
- が報告されている。例えば、ビタミンEについては、腎透析患者に対する臨床試
- 15 験の結果が最近報告された（Lancet、356、1213-1218、20
- 00）。腎透析患者では、循環器疾患による死亡率が腎透析を受けていないヒト
- と比較すると5~20倍高く、その一因として酸化ストレスの関与が考えられて
- いる。本研究では、患者に1日800IUのビタミンE（通常使用量の80~1
- 00倍）を投与したところ、循環器疾患の併発率が10~20%低下したことを
- 20 報告しているが、同時に副作用として脳内出血のリスクが63%増加し、2例の
- 患者が出血性疾患で死亡した。本報告では、ビタミンEにより確かに酸化ストレ
- スに起因した循環器疾患の併発率を減少させる事ができたものの、同時にビタミ
- ンEの副作用による危険性を示し、ビタミンEの使用については副作用の観点か
- ら更なる研究が必要であると述べている。ビタミンEの大量投与による副作用と
- 25 しては、1985年に新生児死亡が多発したため、アメリカ新生児委員会からビ
- タミンE大量投与中止勧告が出されている。この時、経口投与により発生した敗
- 血症、壊死性大腸炎などの副作用は、ビタミンEの過剰摂取によるものと考えら
- れた。また、静脈内投与によって起こった副作用は、ビタミンEの懸濁に用いら
- れた界面活性剤との相乗的な結果であると考えられている（Committee

of Fetus and Newborn Pediatrics、76、
315、1985；D. L. Phelps、Amer. J. Clin. Nutr.
46、187、1987）。更に、ビタミンCおよびビタミンAについても、そ
の生体での効果には疑問が投げかけられており、更には、副作用も指摘されてい
5 る（加藤邦彦、実験医学、4、1116、1986；Y. Oyanagi、Bi
ochem. Pharmacol.、25、1473、1976）。このように、
試験管内（in vitro）では強い抗酸化活性を示す物質が、必ずしも生体
内では有効な活性を安全に示していない例が多いのが現状である。これら抗酸化
剤による疾患の治療の大きな問題は、抗酸化剤により酸化ストレスを低減するこ
10 とにより、疾患の発生、増悪が抑制できる事が期待されるにも関わらず、有効性
を示す可能性のある投与量、即ち、大量の投与では副作用がより多くの確率のも
とに発生することである。安全率が高く、安心して使用できる生体内酸化ストレ
ス低減作用物質（抗酸化物質）は、いまのところ見つかっていない。

15 発明の要約

本発明の目的は、生体内の酸化ストレスを低減でき、なおかつ安全性に優れた
抗酸化物質を提供することである。

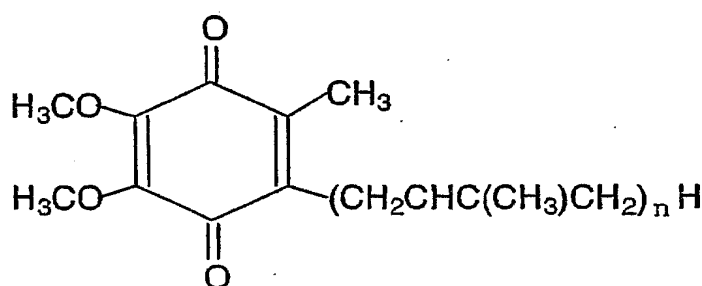
本発明者らは上記課題を解決すべく研究した結果、極めて安全性の高い酸化型
補酵素Qおよび還元型補酵素Qに生体内の酸化ストレスを低減する抗酸化効果が
20 あることを見出した。

つまり、本発明は、補酵素Qを有効成分とする酸化ストレス低減用抗酸化組成
物に関するものである。

発明の詳細な開示

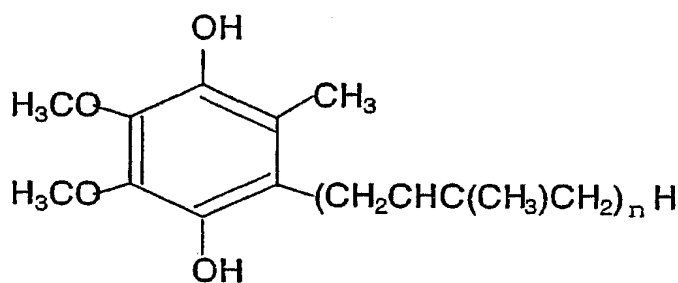
25 本発明の組成物は、下記式（1）；

4



(1)

(式中、nは1～12の整数を表す) および/または下記式(2) ;



(2)

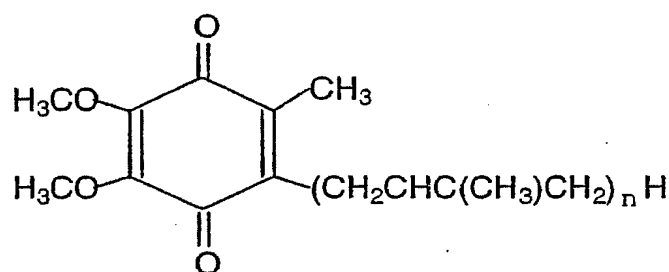
(式中、nは1～12の整数を表す) で表される補酵素Qを有効成分とする酸化ストレス低減用抗酸化組成物である。

補酵素Qは、細菌から哺乳動物まで広く生体に分布する必須成分であり、生体内の細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成成分として存在していることが知られている。補酵素Qは、ミトコンドリア内において酸化と還元を繰り返すことで電子伝達系における伝達成分としての機能を担っているほか、還元型補酵素Qは試験管内で抗酸化作用を示すことが知られている。ヒトでは、補酵素Qの側鎖が繰り返し構造を10個持つ補酵素Q₁₀が主成分である。還元型補酵素Q₁₀は試験管内で抗酸化活性を示すが、酸化型補酵素Q₁₀は抗酸化活性を示さない。しかし、酸化型補酵素Q₁₀は、生体内で還元酵素により還元型に変換されると考えられている。

補酵素Q₁₀の重要な特徴として、その安全性が高いことが挙げられる。ラットに対する慢性毒性試験では、1200mg/kg/日、52週間の連日投与で

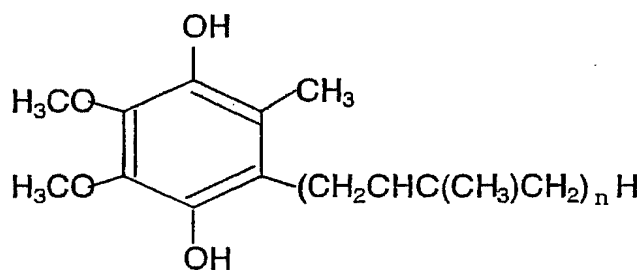
も、全く毒性的影響はなかったことが報告されている (K. D. Williams, et al. J. Agric. Food Chem. 47 3756-3763, 1999)。1200mg/kg/日は、ヒト (体重50kg) に換算すると60g/日となる。健康食品として欧米で用いられている補酵素Q₁₀の常用量が100～300mg/日であるので、補酵素Q₁₀は非常に安全率の高いサプリメント素材であることが判る。

補酵素Qは、下記式 (1) ；



(1)

(式中、nは1～12の整数を表す) および/または下記式 (2) ；



(2)

(式中、nは1～12の整数を表す) で表される。式 (1) は酸化型補酵素Qであり、式 (2) は還元型補酵素Qである。

本発明で使用できる補酵素Qは、前記式 (1) および式 (2) で表されるように、側鎖の繰り返し単位 (式中n) が1～12のものを使用することが出来るが、なかでも側鎖繰り返し単位が10のもの、すなわち補酵素Q₁₀が特に好適に使用できる。

酸化型補酵素Qおよび還元型補酵素Qを得る方法としては特に限定されず、例

例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Qを得た後、クロマトグラフィーにより溶出液中の酸化型補酵素Q区分あるいは還元型補酵素Q区分を濃縮する方法などを採用することが出来る。酸化型補酵素Qを得たい場合には、公知の方法により得ることができる。還元型補酵素Qを得る場合には、必要に応じて上記補酵素Qに対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム（ヒドロサルファイトナトリウム）等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Qを還元して、還元型補酵素Qとした後に、クロマトグラフィーによる濃縮を行っても良い。また、既存の高純度補酵素Qに上記還元剤を作用させる方法によっても還元型補酵素Qを得ることが出来る。

- 10 本発明の組成物においては、補酵素Qとしては、還元型と酸化型をそれぞれ単独で用いてもよいし、酸化型と還元型の混合物として用いてもよい。補酵素Q₁₀の場合、酸化型単独よりも還元型を含有する方が経口吸収性が良好なので（WO 98/07417号公報）、経口剤として用いる場合は、還元型を含有する補酵素Q₁₀を用いるのが好ましい。この場合、経口吸収性の観点より、補酵素Q₁₀全量中の還元型補酵素Q₁₀の割合は20重量%以上が好ましく、より好ましくは40重量%以上であり、さらに好ましくは60重量%以上である。上限は、特に制限されないが、一般に99重量%以下である。

- 20 本発明の組成物における補酵素Qの総含有量は特に限定されないが、有効性の観点より、好ましくは0.001重量%以上、99重量%以下、より好ましくは0.01重量%以上、20重量%以下である。

- 本発明の組成物は、補酵素Q以外にも医学上あるいは食品衛生法上等、許容される各種添加剤を含むことが出来る。また、各種疾患の対策として用いられる場合には、疾患に対する薬剤と併用することもできる。更に、他の抗酸化物質あるいは健康食品素材、栄養補助食品素材、ビタミンなどを含ませることも出来る。
- 25 なお、還元型補酵素QとビタミンEを併用する事は、還元型補酵素QにビタミンEを再生する能力が知られている事から、相乗的な作用を示すことが期待される。

本発明の組成物の投与形態は、液状、固体状のいずれの形態であってもよく、投与方法は、経口、注射、点鼻、点眼、坐剤による投与、補酵素Q含有食品を食するなど、様々な方法を用いることができる。一般的には、経口による投与が投

与量などの点から最も有効であると考えられるが、局所的な疾患などに用いる場合、あるいは経口投与が困難である場合など、経口以外の投与方法で本発明の組成物を投与することは何ら問題はない。例えば、糖尿病性網膜症の予防を目的とした点眼剤、栄養物の経口摂取が困難な患者あるいは老人、幼児などへの坐剤、

- 5 皮膚疾患のための外用剤などが考えられるが、これらに限定されるわけではない。

本発明の組成物は、補酵素Qを有効成分として含有させ、必要に応じて、各種添加剤等を加えて製造することができる。

本発明の組成物を経口投与する場合の投与量は、補酵素Qの量として、生体の体重1kg当たり0.1mg/日以上、500mg/日以下であるのが好ましい。

- 10 更に好ましくは、1mg/日以上、100mg/日以下であり、最も好ましくは、2mg/日以上、75mg/日以下である。

本発明の組成物は、生体内の酸化ストレスを低減する抗酸化作用を有する。このような生体内での補酵素Qの抗酸化作用は、本発明によって初めて見いだされたものである。このことから、本発明の組成物は、酸化ストレスに伴う疾患の治

- 15 療および/または予防に有用である。

また上記したように、補酵素Qの1種である補酵素Q₁₀は安全性が高いことから、補酵素Q₁₀を含有する組成物を生体内で使用しても副作用等の心配はない。このような性質は、同じく抗酸化作用を有することが知られているビタミンEではなく、本発明の組成物の優れた特徴として挙げることができる。

20

図面の簡単な説明

図1は、還元型または酸化型補酵素Q₁₀を投与したSD系ラットの尿中8OH-dG量を表した棒グラフである。縦軸は、尿中の8OH-dG量を示している。データは、n=3の平均値±SDで示した。有意差検定は、Student

- 25 t-testで実施した。*は危険率5%で対照群に対して有意であることを表している。

図2は、還元型または酸化型補酵素Q₁₀を投与したGKラットの尿中8OH-dG量を表した棒グラフである。縦軸は、尿中の8OH-dG量を示している。

データは、 $n = 4$ の平均値 \pm SDで示した。図中、Cont. は対照群を、Red. は還元型補酵素 Q_{10} 投与群を、Ox. は酸化型補酵素 Q_{10} 投与群を表している。また、VEはビタミンE投与群を表している。グラフ中の左半分は投与2週間後の値であり、右半分は投与4週間後の値である。有意差検定は、Student t-testで実施した。5 **は危険率1%で、*は危険率5%で対照群に対して有意であることをそれぞれ表している。

図3は、還元型または酸化型補酵素 Q_{10} を投与したKK-Ayマウスの尿中8OH-dG量を表した棒グラフである。縦軸は、尿中の8OH-dG量を示している。データは、 $n = 11$ の平均値 \pm SDで示した。有意差検定は、Student t-testで実施した。10 *は危険率5%で対照群に対して有意であることを表している。

発明を実施するための最良の形態

15 以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

生体内の酸化ストレスの低減効果を、酸化ストレスマーカーとして有用性の高い尿中8ハイドロキシデオキシグアノシン(8OH-dG)を用いて評価した。本物質は、酸化ストレスによる核酸損傷の結果として生成する物質であり、更なる代謝を受けることなく尿中に排泄される。このことより、生体内の酸化ストレスの量と8OH-dGの排泄量は密接な関係があると考えられている。尿中の本物質の量を減らすことは、即ち、生体中の酸化ストレスを減少させ、核酸の損傷を防いだということに他ならない。

25 (実施例1) 正常ラットに対する酸化ストレス低減効果

SD系ラット(6週齢、雄)に、酸化型補酵素 Q_{10} あるいは還元型補酵素 Q_{10} 。(但し、約2重量%の酸化型補酵素 Q_{10} を含む)の大豆油溶液を100mg/kg/dayの投与量で、4週間経口投与した。4週間後に尿を採取し、尿中の8OH-dG量をELISAキット(日本老化制御研究所)により定量した。そ

の結果を図 1 に示した。溶媒対照群に比較して（溶媒対照群の尿中 8 OH-d G 量を 100 % として）、酸化型補酵素 Q₁₀ 投与群では、約 60 % に尿中 8 OH-d G 量が有意に減少していた。還元型補酵素 Q₁₀ 投与群では、8 OH-d G 量は有意に減少して約 40 % であった。

5

（実施例 2） 糖尿病自然発症ラットに対する酸化ストレス低減効果

糖尿病を自然発症し、生体内の酸化ストレスにより臓器の組織変性を誘発する GK ラットを用いて、還元型および酸化型補酵素 Q₁₀ の生体内酸化ストレス低減効果を評価した。GK ラット（5 週齢、雄、各群 n = 4）に、還元型補酵素 Q₁₀（但し、約 2 重量%の酸化型補酵素 Q₁₀ を含む）あるいは酸化型補酵素 Q₁₀ を 0.1 重量%含有する飼料（CE-2、日本クレア社製）を自由摂取させた。また、補酵素 Q₁₀ を含有しない上記飼料を自由摂取させたものを対照とした。2 および 4 週間後に尿を採取し、尿中の 8 OH-d G 量を実施例 1 と同様にして定量した。その結果を図 2 に示す。還元型補酵素 Q₁₀ 投与群では、投与 2 週間後で尿中の 8 OH-d G 値が対照群に比較して約 40 % と有意に低値を示し、4 週間後も同程度の値を維持していた。酸化型補酵素 Q₁₀ 投与群では、2 週目で対照群の 58 %、4 週目では対照群の 52 % と還元型補酵素 Q₁₀ より高値であるものの、対照群に比較して有意に尿中 8 OH-d G 値を低下させた。

10

15

20 （参考例 1） 糖尿病自然発症ラットに対するビタミン E の酸化ストレス低減効果

実施例 2 と同様の試験系で GK ラットを用いて、代表的な抗酸化剤であるビタミン E の酸化ストレス低減活性を評価した。ビタミン E も補酵素 Q₁₀ と同様に、餌中に 0.1 重量%の割合で混合し、GK ラットに自由摂取させ、2 および 4 週間後の尿中 8 OH-d G 量を定量した。その結果を図 2 に示す。ビタミン E 投与群では、投与 2 週間後の尿中 8 OH-d G 量は、対照群と比較して約 80 % であり、低下傾向を示したに留まった。4 週間後は 51 % と有意な低下を示した。実施例 2 の補酵素 Q₁₀ 投与群に比較すると、2 週間後の低下効果は、還元型および酸化型のどちらよりも弱く、4 週間後の効果は、酸化型補酵素 Q₁₀ と同程度

25

ではあるが、還元型補酵素 Q_{10} よりは弱いことが判った。また、今回の結果より、ビタミンEの抗酸化活性は、補酵素 Q_{10} に比較して発現するのに時間がかかることが示唆された。

5 (実施例3) 糖尿病自然発症マウスに対する酸化ストレス低減効果

GKラットと同様に糖尿病を自然に発症し、血糖値がGKラットよりも高くなるKK-A y マウスを用いて、酸化型および還元型補酵素 Q_{10} の酸化ストレス低減効果の用量依存性を評価した。KK-A y マウスは、5週齢の雌を用い、各群 $n=11$ で評価した。酸化型補酵素 Q_{10} あるいは還元型補酵素 Q_{10} （但し、
10 約2重量%の酸化型補酵素 Q_{10} を含む）を精製飼料（日本クレア社製）にそれぞれ、0.02重量%、0.1重量%および0.5重量%の割合で混合し、KK-A y マウスに自由摂取させた。また、補酵素 Q_{10} を含有しない上記精製飼料を自由摂取させたものを対照とした。摂取4週間後に尿を採取し、尿中の8OH-dG量を実施例1と同様の方法で定量した。この結果を図3に示した。対照群
15 に対して、還元型補酵素 Q_{10} および酸化型補酵素 Q_{10} は共に用量依存的な酸化ストレス低減作用を示した。還元型補酵素 Q_{10} 投与群では、0.02重量%の投与量で低下効果は弱かった（対照群の82%）が、0.1重量%以上の投与量で有意な低下効果を示した（投与量0.1重量%：対照群の73%、投与量0.5重量%：対照群の56%）。酸化型補酵素 Q_{10} 投与群では、有意差は付かなか
20 ったものの用量に依存した低下効果がみられ、0.5重量%投与群では対照群の78%であった。

以上のように補酵素 Q_{10} による生体内酸化ストレス低減効果は、正常ラット、糖尿病自然発症ラットおよび糖尿病自然発症マウスのいずれでも確認された。また、
25 いずれの試験でも、酸化型に比較して還元型による効果が強く、還元型補酵素 Q_{10} の有用性が期待される。

次に、実施例2で用いたGKラットは酸化ストレスにより膵臓の組織が損傷することが知られていることから、補酵素 Q_{10} の酸化ストレス低減によるGKラットの膵臓組織変性に対する防護効果を評価した。

(実施例 4) 糖尿病自然発症ラットに対する組織保護効果

実施例 1 と同様の試験系を用いて、GK ラットの膵臓の組織変性に対する酸化型および還元型補酵素 Q_{10} (但し、約 2 重量%の酸化型補酵素 Q_{10} を含む) の防護効果を評価した。また、補酵素 Q_{10} を含有しない大豆油溶液を経口投与させたものを対照とした。当該補酵素 Q_{10} の投与を 7 週間行った後、膵臓を摘出して、組織変性の程度を病理組織学的に評価した。その結果を表 1 に示す。

表 1

所見	個体数			
	対照	還元型 補酵素 Q_{10}	酸化型 補酵素 Q_{10}	VE
正常	0	0	0	0
ラ氏島繊維化 1+	0	3	2	2
ラ氏島繊維化 2+	4	1	2	2

ラ氏島繊維化 = ランゲルハンス島組織の繊維化

10

膵臓では、インスリン分泌で知られるランゲルハンス島の組織に繊維化が観察された。対照群では、+2 の繊維化 (+1 よりも程度が甚だしい) が 4 例全例にみられたのに対し、還元型補酵素 Q_{10} 投与群では、+1 が 3 例、+2 が 1 例と、繊維化の低減傾向がみられた。また、酸化型補酵素 Q_{10} 投与群でも +1 が 2 例、+2 が 2 例であり、対照群に比較して、酸化ストレスによる組織変性が軽減していたが、還元型補酵素 Q_{10} 投与群よりはやや保護効果が弱かった。

15

(参考例 2) 糖尿病自然発症ラットに対するビタミン E の組織保護効果

実施例 4 と同様にしてビタミン E の組織保護効果を評価した。その結果、表 1 に示すように、+1 が 2 例、+2 が 2 例と酸化型補酵素 Q_{10} と同様の結果であり、対照群に比較すると組織変性は軽減していたが、還元型補酵素 Q_{10} 投与群

20

よりは組織の保護効果がやや弱い結果であった。

酸化型および還元型補酵素 Q_{10} によるGKラット膵臓の組織変性に対する防護効果を評価した結果、当該補酵素 Q_{10} の投与により、組織変性が軽減すること、及びこの保護作用は、還元型補酵素 Q_{10} において酸化型よりも強い傾向がみられることが明らかになった。このGKラットの膵臓ランゲルハンス島組織の繊維化の防護効果は、酸化型および還元型補酵素 Q_{10} による生体内の酸化ストレスが減少した結果であり、これらの補酵素 Q_{10} の生体内酸化ストレス低減物質（抗酸化物質）としての有用性を示すものである。また、既存の抗酸化剤の代表としてビタミンEを評価し、補酵素 Q_{10} と比較したところ、8OH-dG低下活性および膵臓の組織繊維化の保護活性が共に確認されたものの、どちらにおいても酸化型補酵素 Q_{10} と比較すると同程度かあるいはやや弱く、還元型補酵素 Q_{10} と比較すると明らかに弱い活性であった。

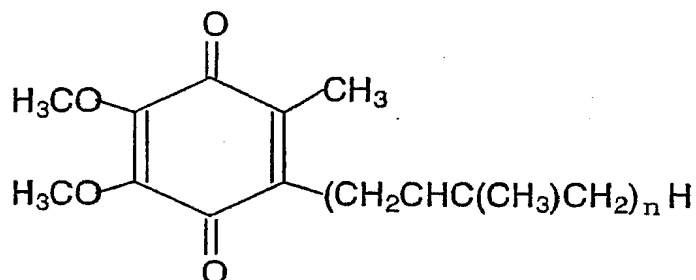
前述したように、ビタミンEはヒトに対する有効性は不確実ながら示しているが、投与量を増やすことにより副作用がより高い頻度で発生するため、確実な効果を求める事は困難であった。これに対して補酵素 Q_{10} は、高い安全性が証明されていること、ビタミンEに比較して同等以上の*in vivo*抗酸化活性を示し、生体内の酸化ストレスをより強く低減することから、酸化ストレスに起因する、あるいは酸化ストレスによって増悪がみられる種々の疾患に対して有用な抗酸化物質であると判断される。

産業上の利用可能性

本発明の補酵素Qを有効成分とする組成物は、生体内の酸化ストレスを低減することにより、多くの疾患に対して、また健康の維持に対して優れた効果を発揮する。

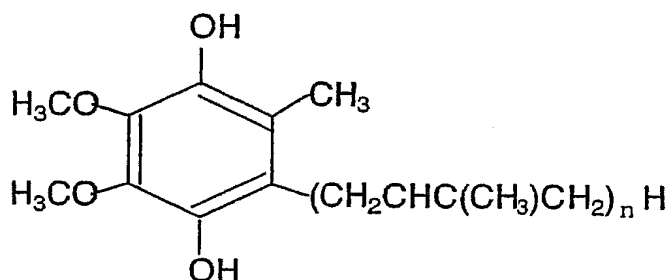
請求の範囲

1. 下記式 (1) ;



(1)

(式中、n は 1 ~ 12 の整数を表す) および/または下記式 (2) ;



(2)

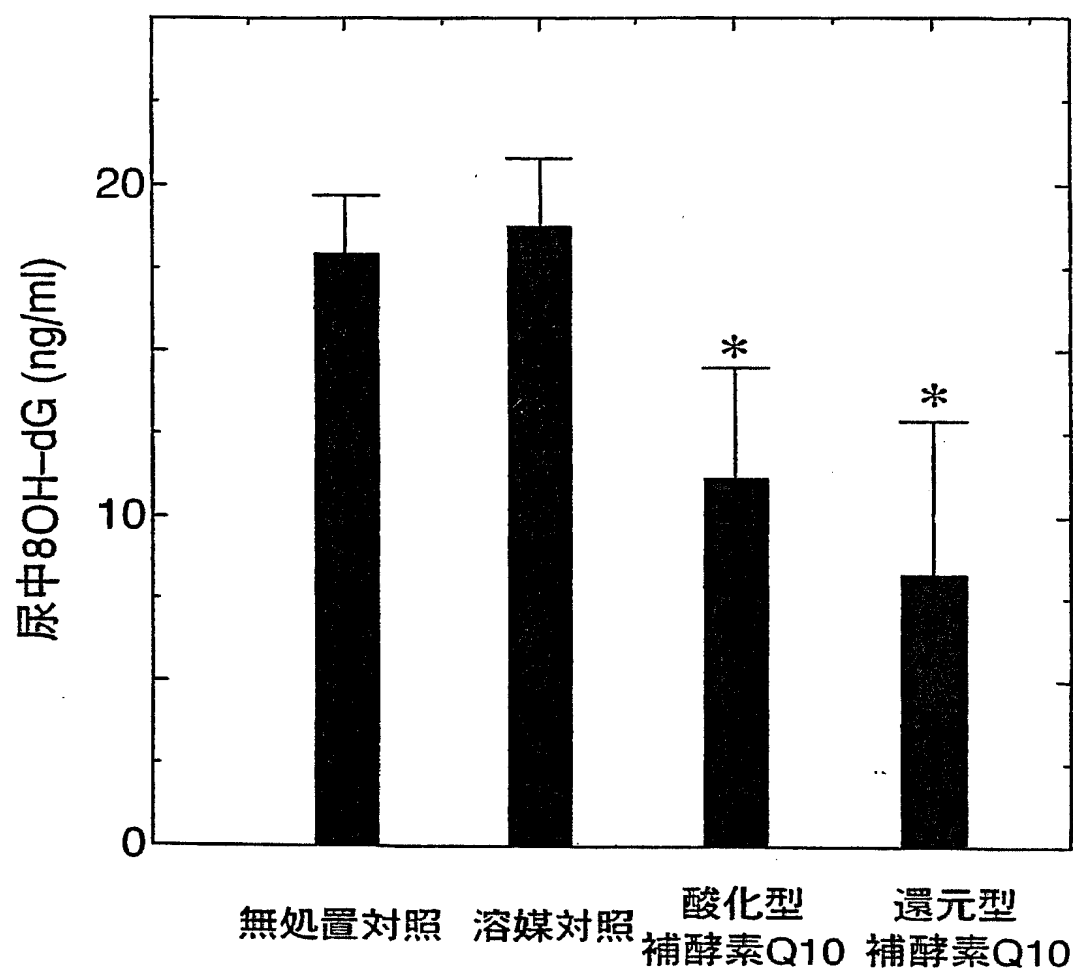
(式中、n は 1 ~ 12 の整数を表す) で表される補酵素Qを有効成分とする酸化ストレス低減用抗酸化組成物。

2. 補酵素Qが補酵素Q₁₀である請求の範囲第1項記載の組成物。

3. 補酵素Qの含有量が0.001~99重量%である請求の範囲第1項記載の組成物。

1/3

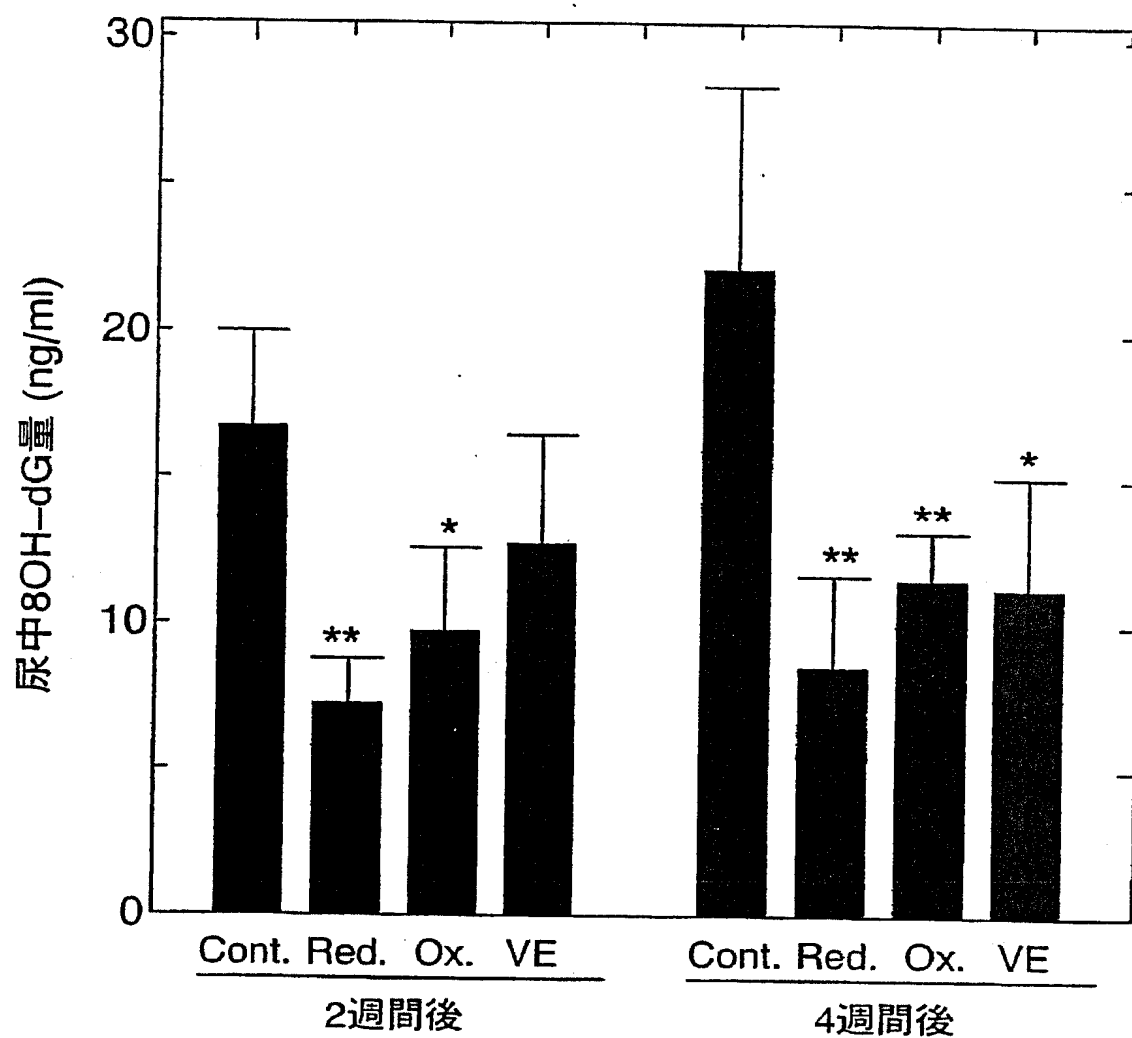
図 1



* $p < 0.05$ 溶媒対照に対する有意差 (Student t-test)

2/3

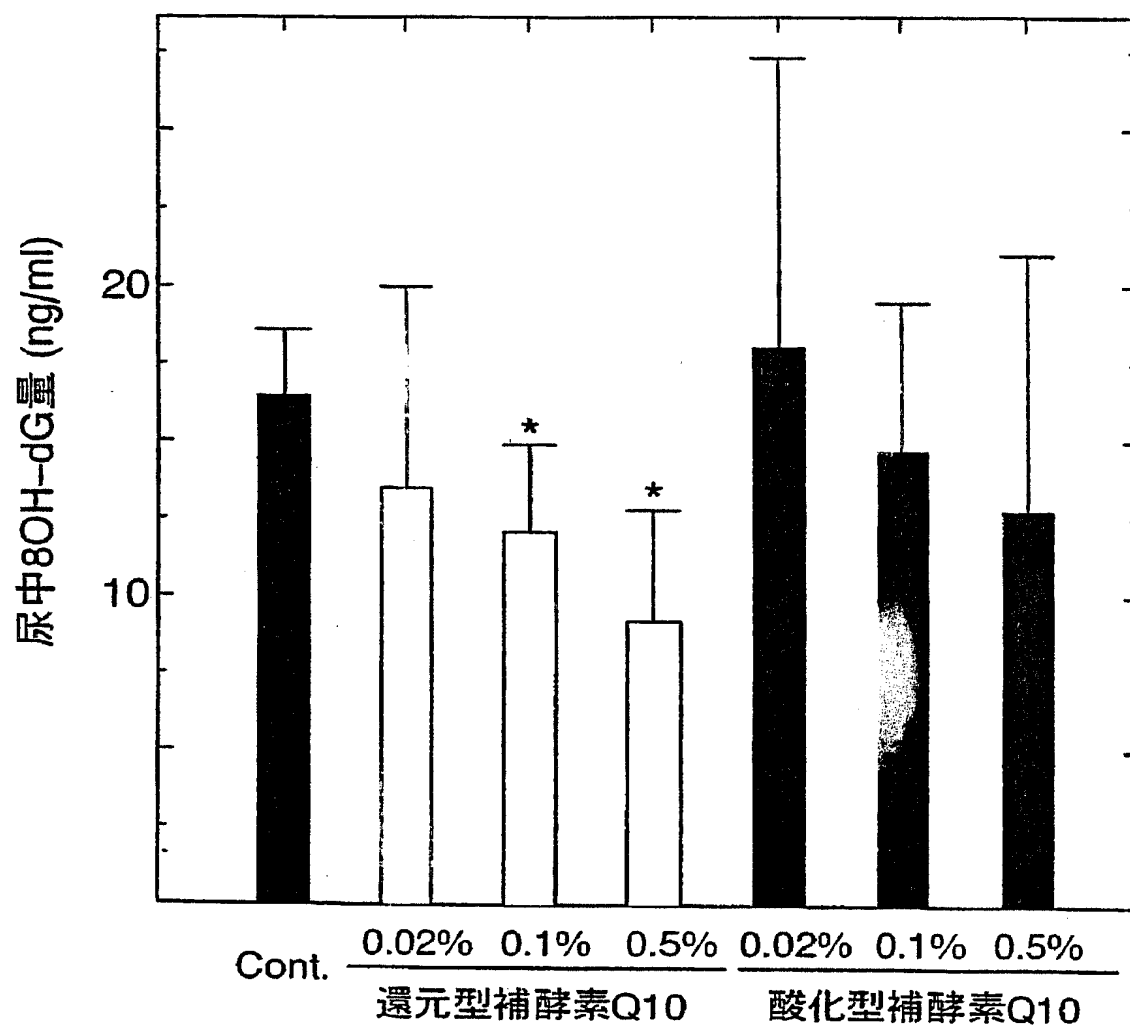
図 2



** p<0.01、 * p<0.05 Student t-test

3 / 3

図 3

* $p < 0.05$ Student t-test

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/122, 31/085, A61P39/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/122, 31/085

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/57871 A2 (PURDUE RESEARCH FOUNDATION), 05 October, 2000 (05.10.00), Full text (Family: none)	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 January, 2003 (06.01.03)Date of mailing of the international search report
21 January, 2003 (21.01.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/122, 31/085, A61P39/06, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/122, 31/085		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/57871 A2 (PURDUE RESEARCH FOUNDATION) 2000. 10. 05, 全文 (ファミリーなし)	1-3
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 06. 01. 03	国際調査報告の発送日 21.01.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一	4 P 3230
	電話番号 03-3581-1101	内線 3492